

PREMIO JOVEN INVESTIGADOR 2024

Dr. Néstor de la Visitación Pastor

Departamento de Farmacología. Universidad de Granada

SEF MEETING
10-12
2025

XLII Annual SEF Meeting

Comencé mi trayectoria investigadora en Farmacología en el grupo de investigación “Farmacología de productos naturales, CTS164” dirigido por el profesor Juan Duarte en la Universidad de Granada. Fue en este grupo donde realicé mi tesis doctoral, que versó sobre la relación entre la composición de la microbiota y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en el lupus eritematoso sistémico (SLE).

El SLE es un trastorno autoinmune que se caracteriza principalmente por el desarrollo de autoanticuerpos que pueden formar inmunocomplejos que tienden a depositarse, especialmente en vasos pequeños, induciendo daño en múltiples órganos diana. Todo ello participa en el desarrollo de complicaciones vasculares y renales (1). De hecho, la hipertensión es una de las complicaciones más prevalentes en SLE, siendo un factor crucial en la morbilidad y mortalidad de la patología (2). Al tratarse de una enfermedad de etiología compleja, discernir las causas y elementos que favorecen el desarrollo del SLE y sus complicaciones cardiovasculares sigue siendo necesario en la actualidad. Recientemente, diversos estudios tanto en modelos murinos de la enfermedad, como en humanos, han podido relacionar cambios en las poblaciones bacterianas de la microbiota intestinal, conocidos como disbiosis, con el desarrollo de la enfermedad (3-5). Durante mi tesis, usamos dos modelos murinos de SLE, uno genético conocido como NZWBF1, y otro inducible a través de la administración crónica de un agonista de receptores tipo Toll (TLR)7, el imiquimod, basado en los estudios descriptivos del modelo realizados por Yokogawa y cols. (6). Usando estos modelos y modulando su microbiota llegamos a dos conclusiones principales: a) que la microbiota intestinal participa en el desarrollo de hipertensión y disfunción endotelial en ambos modelos, de tal manera que el cambio en su composición mediante el uso de probióticos,

que son capaces de modular la respuesta inmune asociada a la disbiosis, previene parcialmente el incremento de la presión arterial (7-9) y b) además del conocido fenotipo productor de autoanticuerpos del SLE, que involucra a células B, existe un mecanismo subyacente por el que la disbiosis induce una activación de los linfocitos Th17 que contribuyen al daño vascular y la hipertensión observadas en el SLE (10, 11).

Al finalizar mi tesis, me incorporé en calidad de investigador postdoctoral al laboratorio del doctor David Patrick en el Vanderbilt University Medical Center. Allí, me centré en el efecto de la acumulación de aductos de isolevuglandina como productos del estrés oxidativo en la regulación de la respuesta inmune en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Las isolevuglandinas son productos de la peroxidación del ácido araquidónico que pueden unirse de forma covalente a residuos de lisina en proteínas, formando aductos (12). En nuestra investigación observamos que en SLE, las isolevuglandinas forman aductos con factores de transcripción como el PU.1, lo que interfiere en la expresión de C1q y produce una respuesta inmunitaria aberrante (13), así mismo, en hipertensión primaria se observó que una de las poblaciones inmunológicas más activas por la acumulación de aductos de isolevuglandina son los neutrófilos, que producen más redes extracelulares (NETs) al acumular estas proteínas modificadas, mientras que la eliminación de los aductos con el

“scavenger” específico 2 hidroxibencilamina (2-HOBA), evita la formación de NETs. Los aductos contribuyen a la disrupción de la cromatina en los neutrófilos al afectar a la estructura de los nucleosomas (14). Finalmente, observamos que los aductos de isolevuglandina son reconocidos por receptores de la respuesta inmunológica innata como cGAS y TLR7, activando la formación del inmunoproteosoma, lo que favorece el procesamiento de estos neoantígenos y su presentación a través de MHC de clase I y una activación de los linfocitos T citotóxicos circulantes (15). Estos experimentos identifican las isolevuglandinas como nueva diana farmacológica en SLE e hipertensión.

Referencias

1. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus*. 2008;17(5):364-367. doi:10.1177/0961203308089988
2. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol*. 2014;41(4):680-687. doi:10.3899/jrheum.130874
3. Hevia A, Milani C, López P, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *mBio*. 2014;5(5):e01548-14. Published 2014 Sep 30. doi:10.1128/mBio.01548-14
4. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans [published correction appears in *Science*. 2018 May 4;360(6388):eaat9922. doi: 10.1126/science.aat9922.]. *Science*. 2018;359(6380):1156-1161. doi:10.1126/science.aar7201
5. Zegarra-Ruiz DF, El Beidaq A, Iñiguez AJ, et al. A Diet-Sensitive Commensal *Lactobacillus* Strain Mediates TLR7-Dependent Systemic Autoimmunity. *Cell Host Microbe*. 2019;25(1):113-127.e6. doi:10.1016/j.chom.2018.11.009
6. Yokogawa M, Takaishi M, Nakajima K, et al. Epicutaneous application of toll-like receptor 7 agonists leads to systemic autoimmunity in wild-type mice: a new model of systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):694-706. doi:10.1002/art.38298
7. Toral M, Robles-Vera I, Romero M, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT5716: a novel alternative for the prevention of vascular disorders in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *FASEB J*. 2019;33(9):10005-10018. doi:10.1096/fj.201900545RRR
8. de la Visitación N, Robles-Vera I, Toral M, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 prevents renal damage in the NZBWF1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *Food Funct*. 2020;11(6):5266-5274. doi:10.1039/d0fo00578a
9. de la Visitación N, Robles-Vera I, Moleón-Moya J, et al. Probiotics Prevent Hypertension in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus Induced by Toll-Like Receptor 7 Activation. *Nutrients*. 2021;13(8):2669. Published 2021 Jul 31. doi:10.3390/nu13082669
10. de la Visitación N, Robles-Vera I, Toral M, et al. Gut microbiota contributes to the development of hypertension in a genetic mouse model of systemic lupus erythematosus. *Br J Pharmacol*. 2021;178(18):3708-3729. doi:10.1111/bph.15512
11. de la Visitación N, Robles-Vera I, Moleón J, et al. Gut Microbiota Has a Crucial Role in the Development of Hypertension and Vascular Dysfunction in Toll-like Receptor 7-Driven Lupus Autoimmunity. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(9):1426. Published 2021 Sep 7. doi:10.3390/antiox10091426
12. Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, et al. DC isopeptidase-modified proteins activate T cells and promote hypertension. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4642-4656. doi:10.1172/JCI74084
13. Patrick DM, de la Visitación N, Krishnan J, et al. Isolevuglandins disrupt PU.1-mediated C1q expression and promote autoimmunity and hypertension in systemic lupus erythematosus. *JCI Insight*. 2022;7(13):e136678. Published 2022 Jul 8. doi:10.1172/jci.insight.136678
14. Krishnan J, de la Visitación N, Hennen EM, Amarnath V, Harrison DG, Patrick DM. IsoLGs (Isolevuglandins) Drive Neutrophil Migration in Hypertension and Are Essential for the Formation of Neutrophil Extracellular Traps. *Hypertension*. 2022;79(8):1644-1655. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19305
15. de la Visitación N, Chen W, Krishnan J, et al. Immunoproteasomal Processing of IsoLG-Adducted Proteins Is Essential for Hypertension. *Circ Res*. 2024;134(10):1276-1291. doi:10.1161/CIRCRESAHA.124.324068

PREMIO JOVEN INVESTIGADOR 2025

Dra. Aida Collado Sánchez

Profesora Asociada, Instituto Karolinska

SEPTEMBER
10-12
2025

XLII Annual SEF Meeting

Mi trayectoria investigadora comenzó en el ámbito de la farmacología cardiovascular, en el grupo de la Prof. María Jesús Sanz y la Dr. Laura Piqueras, en la Universidad de Valencia, donde desarrollé mi tesis doctoral dentro del programa de Biomedicina y Farmacia. Durante esta etapa, enfoqué mis estudios en la inflamación sistémica asociada a patologías cardiometabólicas, con especial interés en los mecanismos celulares y moleculares implicados en el daño vascular.

Trabajé con pacientes con hipercolesterolemia primaria, caracterizando su perfil inflamatorio y evaluando el impacto de una sobrecarga lipídica oral sobre mediadores inmunológicos y marcadores de activación endotelial (1,2). También estudié la respuesta inflamatoria en pacientes con síndrome metabólico y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, identificando elementos comunes entre estas patologías y su vínculo con el riesgo cardiovascular elevado (3,4).

En paralelo, desarrollé estudios experimentales en modelos murinos de aterosclerosis y aneurisma aórtico abdominal, profundizando en el papel de monocitos y macrófagos en la degradación de la matriz extracelular y la progresión del daño vascular (4,5). Estos trabajos contribuyeron a esclarecer la relación entre inflamación sistémica, activación inmunitaria y disfunción endotelial, abriendo nuevas vías para la identificación de dianas farmacológicas en enfermedades cardiovasculares de base inflamatoria.

Tras finalizar esta etapa formativa, me incorporé como investigadora postdoctoral al gru-

po del Dr. Gaspar Reynés en el Instituto de Investigación del Hospital La Fe (Valencia). Posteriormente, gracias a una beca postdoctoral de la Fundación Novo Nordisk, me uní al grupo del Prof. John Pernow en el Karolinska Institutet (Suecia), centro de referencia internacional en investigación cardiovascular.

Actualmente, mi línea de trabajo se centra en el estudio de la disfunción eritrocitaria como factor clave en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en la diabetes tipo 2. Diversos estudios han demostrado que los eritrocitos, más allá de su función como transportadores de oxígeno, pueden actuar como moduladores del tono vascular y de la respuesta inflamatoria (6). En este contexto, investigamos cómo las alteraciones metabólicas y oxidativas que afectan a los glóbulos rojos en la diabetes comprometen su capacidad para liberar óxido nítrico, inducen estrés endotelial y favorecen un entorno proinflamatorio que acelera la disfunción vascular.

Recientemente, hemos demostrado que los eritrocitos se comunican con el endote-

lio mediante la liberación de vesículas extracelulares que actúan como mensajeros intercelulares. Observamos que las vesículas derivadas de eritrocitos de pacientes con diabetes tipo 2 inducen daño vascular y promueven la liberación de moléculas que incrementan el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno en las células endoteliales (7). Estos hallazgos abren nuevas perspectivas sobre el papel de los eritrocitos en la fisiopatología vascular y en la identificación de posibles estrategias terapéuticas.

En conjunto, mi investigación busca desenmarañar los mecanismos celulares que vinculan inflamación, metabolismo y daño vascular, con el objetivo de desarrollar estrategias innovadoras para la prevención y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares asociadas a enfermedades metabólicas.

Referencias

1. Collado A, Marques P, Domingo E, Perello E, Gonzalez-Navarro H, Martínez-Hervás S, Real JT, Piqueras L, Ascaso JF, Sanz MJ. Novel immune features of the systemic inflammation associated with primary hypercholesterolemia: changes in cytokine/chemokine profile, increased platelet and leukocyte activation. *J Clin Med*. 2018;8(1):1–18. doi: 10.3390/jcm8010018.
2. Collado A, Domingo E, Marques P, Perello E, Martínez-Hervás S, Piqueras L, Ascaso JF, Real JT, Sanz MJ. Oral unsaturated fat load impairs postprandial systemic inflammation in primary hypercholesterolemia patients. *Front Pharmacol*. 2021;12:656244. doi: 10.3389/fphar.2021.656244.
3. Marques P, Collado A, Escudero P, Rius C, González C, Servera E, Piqueras L, Sanz MJ. Cigarette smoke increases endothelial CXCL16–leukocyte CXCR6 adhesion in vitro and in vivo: potential consequences in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol*. 2017;8:1766. doi: 10.3389/fimmu.2017.01766.
4. Collado A, Marques P, Escudero P, Rius C, Domingo E, Martínez-Hervás S, Real JT, Ascaso JF, Piqueras L, Sanz MJ. Functional role of endothelial CXCL16/CXCR6–platelet–leukocyte axis in angiotensin II–associated metabolic disorders. *Cardiovasc Res*. 2018;114(13):1764–75. doi: 10.1093/cvr/cvy135.
5. Ortega R, Collado A, Selles F, Gonzalez-Navarro H, Sanz MJ, Real JT, Piqueras L. SGLT-2 inhibition reduces Ang II–induced dissecting abdominal aortic aneurysm in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1614–28. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312659.
6. Pernow J, Mahdi A, Yang J, Zhou Z. Red blood cell dysfunction: a new player in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2019;115(11):1596–1605. doi: 10.1093/cvr/cvz156.
7. Collado A, Humoud R, Kontidou E, Eldh M, Swaich J, Zhao A, Yang J, Jiao T, Domingo E, Carlestål E, Mahdi A, Tengbom J, Végvári A, Deng Q, Alvarsson M, Gabrielson S, Eriksson P, Zhou Z, Pernow P. Erythrocyte-derived extracellular vesicles induce endothelial dysfunction through arginase-1 and oxidative stress in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2025;135(10):e180900. doi: 10.1172/JCI180900.

PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN PÓSTER 2025

Dra. Natàlia Llopart Jiménez

Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona

Soy graduada en Bioquímica por la Universidad de Barcelona, donde inicié mi trayectoria investigadora en el grupo de “Neurofarmacología Molecular” dirigido por el Dr. Vicent Casadó en el Departamento de Bioquímica i Biomedicina Molecular en la Facultad de Biología. Allí realicé mi trabajo de fin de grado, centrado en el estudio de una librería de agonistas y antagonistas del receptor GPCR de histamina 3 (H_3R), con el objetivo de identificar un compuesto selectivo frente al heterómero entre H_3R y los receptores D1 de dopamina (H_3R -D₁R), como potenciales dianas para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

Posteriormente cursé el Máster en Biomedicina, con especialidad en Metabolismo, también en la Universidad de Barcelona. En el marco de este máster desarrollé mi trabajo final en el mismo grupo de investigación, focalizado en el estudio de agonistas y antagonistas del receptor A_1 de adenosina (A_1R) y su heteromerización con D₁R, como posibles dianas terapéuticas para el síndrome de las piernas inquietas y la lesión medular. Tras esta etapa, realicé una estancia en el grupo “Desgaste Muscular y Caquexia en Enfermedades Crónicas Respiratorias y Cáncer de Pulmón”, dirigido por la Dra. Esther Barreiro en el Instituto de Investigación del Hospital del Mar, donde me especialicé en técnicas de biología molecular como ELISA y *Western blot*.

En octubre de 2021 inicié mi doctorado en Biomedicina en la Universidad de Barcelona bajo la dirección de los Drs. Vicent Casadó, Verònica Casadó y Estefanía Moreno con una beca de investigadora predoctoral. En mayo de 2025 realicé una estancia internacional en el grupo “Subcellular Control of Receptor Signaling”, dirigido por la Dra. Miriam Stoeber en la Universidad de Ginebra, donde profundicé en el estudio de la internalización de GPCRs y en la obtención de mutantes de estos receptores.

Mi investigación doctoral se centra en el estudio de GPCRs en el sistema nervioso central y su papel en la neurotransmisión. En particular, he trabajado en la identificación de nu-

evos heterómeros de GPCRs como potenciales dianas terapéuticas para enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, tales como el síndrome de las piernas inquietas, el dolor crónico y la adicción a drogas. He contribuido también a la evaluación de moléculas con selectividad frente a heterómeros específicos. Mi principal línea de trabajo se ha focalizado en el receptor μ -opioide (MOR) y su heteromerización con el receptor de galanina 1 (Gal1R) y D₁R, dada su relevancia en el dolor crónico, la adicción y la tolerancia.

A lo largo del doctorado he presentado mis resultados en 2 comunicaciones orales y 20 pósters en congresos nacionales e internacionales, y he publicado 3 artículos científicos en revistas de alto impacto. Además, he participado en la organización de congresos y en varios proyectos de investigación competitivos, lo que me ha permitido integrarme plenamente en la comunidad científica.

Durante el “XLII Annual Spanish Society of Pharmacology Meeting” tuve la oportunidad de presentar en formato póster parte de mi trabajo de tesis doctoral, obteniendo el premio a la mejor comunicación. A continuación, presento un resumen del estudio titulado “*Impact of galanin 1 receptor presence on opioid-induced intracellular signaling*”.

Los agonistas opioides de MOR son los fármacos más eficaces para el tratamiento del

dolor crónico. Sin embargo, además de medir sus efectos analgésicos, el MOR también está implicado en la tolerancia y la adicción a dichos fármacos. Se ha demostrado que el MOR y el Gal1R forman complejos oligoméricos en áreas clave del sistema de recompensa cerebral, como el área tegmental ventral y el núcleo accumbens¹. En estas regiones, donde el MOR se encuentra principalmente en forma de heterómero MOR–Gal1R, su activación induce la estimulación del circuito dopaminérgico de recompensa, lo que puede desembocar en procesos adictivos. Por su parte, los opioides que escasamente activan o no activan al heterómero MOR–Gal1R resultan poco o nada adictivos^{2,3}. La oligomerización con Gal1R, específica de tejido, confiere al MOR propiedades farmacológicas y funcionales únicas, diferentes a las de los receptores por separado^{4,5}.

Para explorar cómo la heteromerización de MOR con Gal1R modula la farmacología de los opioides, realizamos diversos ensayos farmacológicos *in vitro* en células que expresaban MOR en solitario o en co-expresión con Gal1R. Estudiamos primero el concepto de reserva de receptor mediante ensayos de acumulación de AMPc, observando que, independientemente del nivel de expresión de MOR, ligandos como buprenorfina y tramadol actuaban como agonistas parciales, mientras que (S)-metadona, morfina, PZM21 y SR17018 solo se comportaban como parciales en presencia de Gal1R.

Posteriormente analizamos una biblioteca de ligandos mediante ensayos de activación de proteína G ($G_{\alpha o1}$ y $G_{\alpha i1}$) mediante BRET. Encontramos que la presencia de Gal1R reducía la potencia de todos los ligandos, con mayores diferencias para (S)-metadona, morfina y buprenorfina. Asimismo, evaluamos el reclutamiento de β -arrestinas, observando que la heteromerización con Gal1R modulaba de forma diferencial la potencia de varios opioides, potenciando la señalización de algunos (fentanilo, PZM21 y SR17018) y reduciendo la de otros (morfina, (R)-metadona y buprenorfina).

Finalmente, realizamos simulaciones de dinámica molecular para identificar los aminoácidos clave implicados en la interacción ligando-receptor. Los resultados mostraron que Gal1R modifica de forma alostérica el sitio de unión de MOR, lo que podría explicar las diferencias farmacológicas y funcionales detectadas en la activación de estos receptores por diversos opioides.

En conjunto, nuestros hallazgos indican que la presencia de Gal1R modula la señalización del MOR, favoreciendo ciertas vías y alterando las propiedades farmacológicas de distintos opioides. Estas interacciones abren la puerta al diseño de nuevos analgésicos más seguros y eficaces, con menor riesgo de efectos adversos asociados a la adicción.

Referencias

1. Moreno E, Quiroz C, Rea W, Cai NS, Mallol J, Cortés A, Lluís C, Canela EI, Casadó V, Ferré S. Functional μ -Opioid-Galanin Receptor Heteromers in the Ventral Tegmental Area. *J Neurosci*. 2017 Feb 1;37(5):1176-1186. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2442-16.2016. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28007761; PMCID: PMC5296795.
2. Cai NS, Quiroz C, Bonaventura J, Bonifazi A, Cole TO, Purks J, Billing AS, Massey E, Wagner M, Wish ED, Guitart X, Rea W, Lam S, Moreno E, Casadó-Anguera V, Greenblatt AD, Jacobson AE, Rice KC, Casadó V, Newman AH, Winkelman JW, Michaelides M, Weintraub E, Volkow ND, Belcher AM, Ferré S. Opioid-galanin receptor heteromers mediate the dopaminergic effects of opioids. *J Clin Invest*. 2019 Mar 26;129(7):2730-2744. doi: 10.1172/JCI126912. PMID: 30913037; PMCID: PMC6597217.
3. Levinstein MR, De Oliveira PA, Casajuana-Martin N, Quiroz C, Budinich RC, Rais R, Rea W, Ventriglia EN, Llopart N, Casadó-Anguera V, Moreno E, Walther D, Glatfelter GC, Weinshenker D, Zarate CA Jr, Casadó V, Baumann MH, Pardo L, Ferré S, Michaelides M. Unique pharmacodynamic properties and low abuse liability of the μ -opioid receptor ligand (S)-methadone. *Mol Psychiatry*. 2024 Mar;29(3):624-632. doi: 10.1038/s41380-023-02353-z. Epub 2023 Dec 25. PMID: 38145984; PMCID: PMC11221360.
4. Casadó-Anguera V, Casadó V. Unmasking allosteric-binding sites: novel targets for GPCR drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2022 Aug;17(8):897-923. doi: 10.1080/17460441.2022.2085684. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35649692.
5. De Oliveira PA, Moreno E, Casajuana-Martin N, Casadó-Anguera V, Cai NS, Camacho-Hernandez GA, Zhu H, Bonifazi A, Hall MD, Weinshenker D, Newman AH, Logothetis DE, Casadó V, Plant LD, Pardo L, Ferré S. Preferential Gs protein coupling of the galanin Gal₁ receptor in the μ -opioid-Gal₁ receptor heterotrimer. *Pharmacol Res*. 2022 Aug;182:106322. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106322. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35750299; PMCID: PMC9462584.